



TITLE:

第24回近畿脳腫瘍研究会

AUTHOR(S):

CITATION:

第24回近畿脳腫瘍研究会. 日本外科宝函 1987, 56(2): 217-226

ISSUE DATE:

1987-03-01

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/204013>

RIGHT:

第24回 近畿脳腫瘍研究会

日 時：昭和61年9月20日（土）

会 場：三和化学研究所メディカルホール

世話人代表：大津赤十字病院 脳神経外科 上條純成

1) 小脳血管腫を合併した多発性神経膠腫の1例

滋賀県立成人病センター 脳神経外科

織田 祥史, 小西 常起

大津赤十字病院 脳神経外科

上條 純成, 松本 真人

京都大学 脳神経外科

姜 裕

脳内多発性病変として、一般に多発性神経膠腫は稀とされるが、本研究会においても時々その報告をみることができる。我々は小脳に血管腫を合併していたために、その診断に苦慮し最終的に手術、および剖検で確定診断に到った例を経験したので報告する。

患者は69才男性で昭和59年10月初より特に誘因とおもわれるものなく、歩行時のふらつきを自覚した。症状は急激に進行し、右手の麻痺と dysarthria が著明となった。10月のCTでは異常がなかったが、症性悪化のため12月7日に入院した。

入院時神経学的には右上肢は0/5で軽度の萎縮がみられ、下肢は4+/5で歩行は可能であった。深部腱反射は正常。単純CTではlt-centrum semiovaleにslight high density areaがあり、CECTで軽度enhancementをうけたがperifocal low density areaは伴わなかった。また第4脳室の右にhigh density spotをみた。髄液所見は正常であった。vascular, neoplasticの両面から治療をすすめたが、2週間後のCTでは上記のhigh densityはやや増強され、更にrt-medial frontalにもhigh density areaが出現した。結核も完全に否定できず、抗結核剤を投与しながらirradiationを開始したが寛解は得られなかった。昭和60年3月のCTでは左側にpeifocal lowが認められるようになったが、rt-frontal-lesionは消失した。MRIではlt-lesionはneoplastic、rt-lesionはvascular lesionが疑われ、cerebellar lesionはdetectできなかった。この間ACNUなどの投与をおこなったが、7月29日のCT

でlt-lesionの急激な増大、central low densityやedemaが著明になったため、8月7日に左開頭術を行いglioblastomaの診断をえた。その後interferonなども併用したが特に改善傾向はみられず昭和60年11月2日死亡された。

剖検ではlt-centrum semiovaleおよびrt-medial frontalの両方にあきらかな腫瘍の残存がみられ、この間の脳や、くも膜下腔には腫瘍の浸潤はみとめなかった。小脳病変はcapillary teleangiectasiaであった

2) 多発巣として発生した頭蓋内 germ cell tumor の1例

大阪市立大学 脳神経外科

大畑 建治, 白馬 明

勝山 諄亮, 西村 周郎

頭蓋内 germ cell tumor に対する治療方法としては、放射線療法、化学療法、手術による摘出などがあり、どの方法を選択し、また組み合わせ治療するかは臨床症状、発生部位、腫瘍の組織像により異なる。また二種以上の組織が混在し腫瘍を構成することがあり、このような場合にはさらに治療は複雑にならざるをえない。今回、多発巣として発生した頭蓋内 germ cell tumor の1例を経験した。

症例は17歳の男性で、昭和59年1月頃より全身倦怠感を自覚するようになり、5月頃には多飲、多尿が出現した。7月29日に某医を受診したところCT scanでは異常が認められず、特発性尿崩症と診断され、以後DDAVP点鼻液の投与をうけていたが、昭和60年4月3日に施行されたCT scanにおいて異常を指摘された。同年4月9日の入院時には神経学的に異常を認めなかったが、血中のHCGとAFPは、それぞれ47 mIU/ml, 176 ng/ml, また髄液中では150 mIU/ml, 37.8 ng/mlと高値を示した。CT scan およびMRIでは右小脳橋角部、右小脳半球、下垂体基部および左大脳基底核部の4か所に腫瘍陰影を認めた。まず全脳

へ40Gyのレ線照射を施行したところ、血中および髄液中のHCGとAFPはともに正常化し、CT scan上では左大脳基底核部以外の腫瘍の消失がみられた。次いで5月20日よりPVB療法を開始したが、骨髄抑制のため第2クールで中止した。その後、左大脳基底核部の腫瘍は徐々に増大するとともに髄液中のHCGとAFPが上昇傾向を示したため、昭和61年1月21日に手術を施行し腫瘍を摘出した。病理組織学的には、大部分は分化した組織からなっていたが一部では未熟な組織が含まれ、immature teratomaと診断した。術7カ月後の現在、CT scanでは再発はみられず、またHCGとAFPは血中および髄液中ともに異常はみられない。

3) 頭蓋腫瘍にて発症した多発性骨髄腫の1症例

神戸大学 脳神経外科

倉田 浩充, 吉田 泰久

岸本 勝司, 松本 悟

神戸大学 第一病理

伊藤 宏

右頭頂部の巨大腫瘍で発症した多発性骨髄腫を経験し、頭蓋腫瘍に対しては外科的に切除し、その後Melfaranによる化学療法を行ない良好な結果を得たので、細胞動態解析及び文献的考察を加えて報告する。

症例は60才の女性。昭和61年2月中旬より右頭頂部の母指頭大の腫瘍に気付くも放置していた。腫瘍は徐々に増大し、4月には10×10cm大となり近医受診。CT scan上頭蓋欠損を伴う右頭頂部硬膜外腫瘍を認め当科紹介となった。腫瘍以外には頭痛等の症状はなく、神経学的にも左片麻痺等異常を認めなかった。頭蓋単純写では右頭頂部の辺縁不整な頭蓋欠損と左後頭部のpunch out lesionを認めた。CT scanにて右頭頂部からやや正中を越える、造影剤で高度に増強される硬膜外腫瘍があり、MRIにて同様の所見を得た。脳血管造影で両側浅側頭動脈より栄養されており、上矢状静脈洞の閉塞も認められた。骨シンチで肋骨、骨盤等に異常集積像があり、骨髄穿刺で70%の形質細胞を認め、尿中Bence-Jonse蛋白も陽性であり、多発性骨髄腫が示唆された。5月12日、右頭頂部腫瘍亜全摘術を行なった。腫瘍は板間より発育していた。病理組織学的には形質細胞腫であり、免疫組織学的にはIgG, kappaが陽性であった。術後当院等一内科でMelfaran

による化学療法が行なわれ、1クール終了時の骨髄穿刺で形質細胞が30%、2クール終了時で3%と改善している。

4) 右上腕部に原発した稀な肉腫の脳転移例

市立伊丹病院 脳神経外科

藤本 康裕, 永谷 雅昭

池田 宏也

大阪大学 脳神経外科

生塩 之敬

市立伊丹病院 整形外科

青野 充志, 佐谷 睦

症例は60歳女性。昭和61年3月3日突然の左片麻痺を生じ当科を受診した。入院時意識は清明であったが、左不全麻痺が認められた。CTにて右頭頂部大脳鎌に接し直径約4cmの円形の高吸収域が存在し腫瘍内出血と考えられた。入院後、患者は右上腕部の有痛性硬結、腫脹、熱感を訴えX線右上腕骨近位部に骨破壊像が認められ諸検査により右上腕軟部組織肉腫と診断した。同年3月14日肉腫の脳転移巣内出血に対し開頭術を施行した。術後左不全麻痺は改善し独歩可能となった。さらに同年5月21日整形外科により右上腕部肉腫の摘出術が施行され術後経過は順調であったが、初回開頭術より約3ヶ月後に再び突然左不全麻痺を生じた。CT 再発脳腫瘍よりの出血の所見が認められ同年6月17日再度開頭腫瘍摘出術を施行した。その後全身状態は徐々に悪化し同年7月20日死亡した。

本症例でみられた様な軟部組織肉腫の脳転移例は稀であり、現在その詳細な組織学的検索を施行中である。今回、私たちは本症例に対し若干の文献的考察を加えて報告した。

5) 組織学的に、特異な周囲脳組織への浸潤像を呈した悪性髄膜種の1例

天理よろづ相談所病院 脳神経外科

高橋 潤, 牧田 泰正

鍋島 祥男, 鄭 台

樺 篤, 宮本 義久

我々は、組織学的に悪性所見を呈し、特異な周囲脳組織への浸潤像を伴った髄膜種の一例を経験したので、文献的考察を加え報告する。

症例は、43才女性、頭痛を主訴として来院した。眼底検査にてうっ血乳頭を、頭部CTでは、右前頭葉内側に石灰化と嚢胞を伴い著明に増強される腫瘤を認めた。脳血管撮影で内外頸動脈系から栄養される腫瘍陰影、早期静脈造影及び上矢状静脈洞の閉塞が認められた。傍矢状洞髄膜腫の診断にて、開頭、肉眼的に腫瘍を全摘した。腫瘍は、上矢状静脈洞に浸潤し、易出血性で、被膜を有していたが、深部においては被膜及び周囲脳組織との境界は不明瞭であった。組織学的に、腫瘍細胞は核多形性、核分裂像、血管増生を呈し、リンパ球浸潤も認めた。又、隣接する脳組織内には、血管周囲への腫瘍細胞の浸潤、反応性の gliosis と石灰化が認められた。組織学的には、悪性神経膠腫に類似していたが、GFAP 染色で陰性であったこと、whorl formation を一部で形成していたことから、組織学的な悪性所見を有する meningotheliomatous type の髄膜腫と診断した。術後CTでは、隣接する脳組織内に、石灰化と造影CTにて増強される部分の残存を認めた。この為、局所に60GYの放射線照射を行なった。

一般的に悪性髄膜腫は、臨床的に短期間の再発や転移、組織学的に核多形性、分裂像、細胞密度の増加や脳組織への浸潤等を認めるものをいう。本症例も組織学的には上記の範疇に入るものと思われるが、とくに浸潤様式など、神経膠腫を疑わせる部分が認められ、髄膜腫の組織像としては稀であると思われる。

6) Pineocytoma の2例

奈良県立医科大学 脳神経外科

角田 茂, 平松謙一郎
内海庄三郎, 京井喜久男
宮本 誠司, 榑 寿右
多田 隆興, 田中 祥弘
辻本正三郎, 桐野 義則

松果体実質細胞に由来する pineocytoma は、本邦では原発性脳腫瘍の0.2%と、まれな腫瘍である。最近我々は、2例の pineocytoma を経験したので、文献的考察を加え報告する。症例1は35歳女性。主訴は頭痛で、神経学的には頭蓋内圧亢進症状以外に異常なし。CTでは松果体部にやや high density の round lesion が存在し、CEにより均一に増強された。水頭症がありVPシャント施行。血管写では tumor stain を認めず、血中AFP、HCG、CEAは正常。放射線20Gy無効。手術は Stein's approach にて行い、直径4cmの腫瘍を全摘。組織学的には、比較的細胞質に乏しい円形の核を持った細胞が、血管結合組織により分葉化され増殖。NSE、GFAP、S-100 すべて陰性であったが、電顕的に幼若なシナプス構造が認められ、neuron への分化を伴う pineocytoma と診断。症例2は45歳男性。主訴はフラツキ。神経学的には異常なし。CTでは松果体部に low density の round lesion が存在し、CEにより ring 状に増強された。血管写では tumor stain を認めず、血中AFP、HCG、CEAは正常。放射線20Gy無効。手術は Stein's approach にて行い、直接2cmのcystic tumorを全摘した。組織学的には、円形の核を持った細胞が、血管結合組織により分葉化され増殖。NSE(-), GFAP(+), S-100(+). 電顕的には、細胞質内に glial filament が bundle 状に認められ、astrocyte への分化を伴う pineocytoma と診断。(結論) 文献的考察を加え以下の結論を得た。① pineocytoma は、germ cell tumor に比し、眼症状を呈することが少ない。② AFG、HCG がともに陰性であり、その患者が20歳以上の女性あるいは40歳以上の男性の場合、germ cell tumor の可能性は低く、pineocytoma を考える必要がある。③組織学的には、neuron へ分化したものは、astrocyte へ分化したものよりも予後が良好である。

術は Stein's approach にて行い、直径4cmの腫瘍を全摘。組織学的には、比較的細胞質に乏しい円形の核を持った細胞が、血管結合組織により分葉化され増殖。NSE、GFAP、S-100 すべて陰性であったが、電顕的に幼若なシナプス構造が認められ、neuron への分化を伴う pineocytoma と診断。症例2は45歳男性。主訴はフラツキ。神経学的には異常なし。CTでは松果体部に low density の round lesion が存在し、CEにより ring 状に増強された。血管写では tumor stain を認めず、血中AFP、HCG、CEAは正常。放射線20Gy無効。手術は Stein's approach にて行い、直接2cmのcystic tumorを全摘した。組織学的には、円形の核を持った細胞が、血管結合組織により分葉化され増殖。NSE(-), GFAP(+), S-100(+). 電顕的には、細胞質内に glial filament が bundle 状に認められ、astrocyte への分化を伴う pineocytoma と診断。(結論) 文献的考察を加え以下の結論を得た。① pineocytoma は、germ cell tumor に比し、眼症状を呈することが少ない。② AFG、HCG がともに陰性であり、その患者が20歳以上の女性あるいは40歳以上の男性の場合、germ cell tumor の可能性は低く、pineocytoma を考える必要がある。③組織学的には、neuron へ分化したものは、astrocyte へ分化したものよりも予後が良好である。

7) 細胞周期解析法を用いた培養脳腫瘍細胞に対する ACNU の作用様式の検討

神戸大学 脳神経外科

伊地智昭浩, 佐谷 秀行
穀内 隆, 工藤 弘志
奥田 裕啓, 埜本 勝司
玉木 紀彦, 松本 悟

抗癌剤の癌細胞に対する効果を検定する方法として成長曲線、コロニー形成試験、subrenal capsul assay 等が知られているが、いずれも薬剤作用後一定時間後の細胞の viability が判定の主な要因となり、薬剤の詳細な cell kinetics に対する影響を見ることは難しい。我々は腫瘍細胞の BrdU 標識と経時的フローサイトメトリー解析の手法を用い、ACNU のラット脳腫瘍細胞に及ぼす影響について cell kinetics という観点から分析を行ない、その作用様式に関して新しい知見を得たので報告する。〈方法〉ラット脳腫瘍細胞株 9L

およびこれより分離した ACNU 耐性株 9L/R3 を使用。これらの細胞を BrdU 添加培地中にて30分間培養し、S期細胞を BrdU で標識した後 ACNU と2時間接触させ、経時的に細胞を標取し、FITC 標識抗 BrdU 抗体及び Propidium iodide (PI) にて2 color staining を行い、FACS IV または FACStar に供した。〈結果〉薬剤で処理していない 9L 細胞では BrdU に標識された細胞は G₂M 期、G₁ 期を経て18~20時間で再びS期に戻ってきた ACNU を作用させることにより多くの標識細胞は G₂M 期にて停止することが確認された。ACNU 耐性株 9L/R3 細胞では、同じ ACNU 濃度において細胞周期に影響なく正常の cell cycle pattern を示した。この ACNU 濃度では 9L, 9L/R3 細胞ともにコロニー形成試験で有意差を認めず、ACNU の細胞に対する初期の微妙な作用をこの方法により明確に知ることができた。また、ACNU の各 cell cycle phase の細胞に対する作用を検討したところ、G₁ 期からS期前期で ACNU の作用を受けた細胞はその周期の G₂M 期で停止するが、S期後期から G₂M 期での作用を受けた細胞は一度分裂をとげた次の周期の G₂M 期で停止することを示唆する所見を得た。

以上、この細胞周期解析法により、薬剤感受性や細胞周期に関する解析が可能であった。

8) 実験脳腫瘍に対する ACNU 静脈内投与および髄腔内投与の効果 —抗 BrdU 抗体を用いた腫瘍増殖能の検討—

近畿大学 脳神経外科

泉本 修一, 黒田良太郎

井奥 匡彦

大阪大学 脳神経外科

有田 憲生, 生塩 之敬

早川 徹, 吉峰 俊樹

黄 祖源, 最上平太郎

目的：抗 BrdU 抗体を用いた免疫組織染色により、ACNU の脳腫瘍増殖能に及ぼす効果を経時的、定量的に観察した。方法：Walker 256 carcinosarcoma 皮下継代腫瘍細胞浮遊液 1×10^4 個を経皮的に大槽内移植し、実験髄膜癌腫症を作成した。無治療群では移植翌日から10日目まで毎日、治療群では移植7日目に ACNU 15 mg/kg 静注又は 1.5 mg/kg 髄注し4時間

後から8日後、それぞれのラットに BrdU 200 mg/kg 静注した。脳切片に抗 BrdU モノクローナル抗体を用いた ABC 染色を施行し、S期細胞を同定し、腫瘍細胞100個あたりの染色細胞数を L.I. (Labeling Index) として算出した。結果：無治療群での L.I. は初期の10%台から4, 5日目に30%台に上昇し、その時期に対数増殖期に入ることが示された。6~9日目に40%台のピークを示した。ACNU 静注群での L.I. は、12時間後まで40%台であったが、24時間後より10%台に低下し、8日後まで回復しなかった。それに対し、ACNU 髄注群での L.I. は、4時間後より20%と低下し、48時間後まで10%台を維持したが、96時間後には38%に上昇し、腫瘍増殖能の回復が認められた。

考察：移植7日目での治療では、静注の方がその10分の1量の髄注より有効であった。これは、移植7日目では、くも膜下腔にかなり腫瘍細胞が増殖し、大槽内投与した ACNU の組織浸透性が制限されるため、髄注群では生き残る腫瘍細胞が出てくるとよると推測される。両投与方法早期の比較では、静注群は12時間後まで抑制されず、制癌剤投与後に細胞周期を1, 2度経過して、その後増殖能が抑制されるという報告と一致した結果を示した。髄注群では早期より L.I. の低下を示したが、局所が高濃度の ACNU と接触することによると考えられる。以上の結果は今後、髄膜癌腫症に対する制癌剤の髄腔内投与の参考になると考えられ、又、本法は制癌剤の至適投与量や多剤併用療法の開発に有用であると考えられる。

9) ACNU 動注療法における薬物動態について

第2報：脳内移行性および平均脳内通過時間による検討

京都大学 脳神経外科

奥村 禎三, 徳力 康彦

山下 純宏, 岩崎 孝一

京大病院 薬剤部

谷川原祐介, 岩川 精吾

奥村 勝彦, 堀 了平

〔目的〕我々は、第21回の本研究会において 2 compartment model を用いた解析により ACNU の動注療法の有効性について報告した。しかし、薬物動態の解析には、この古典的なモデルでは不十分な点もあり、今回新たに血液循環を考慮にいたれた recirculation

model とモーメント解析法を応用することにより、動注時の薬物動態、特に静注に比べ頸動注後の初回通過時における ACNU の脳内移行の増加率および平均脳内通過時間を算出した。

〔方法〕 グリオーマを中心に 14 例の脳腫瘍症例において、開頭術時に ACNU (1.8-2.9 mg/kg) を動注 (8 例) または静注 (6 例) し、経時的に血中濃度および腫瘍組織内濃度を測定した。血中濃度-時間曲線より曲線下面積 (AUC) および平均滞留時間 (MRT) を算出し、これから静注に比べ頸動注後の脳初回通過時における抽出率 (E_i , extraction rate) および平均通過時間 t_i , mean transit time) を求めた。計算式は次の如くである。

$$E_i = 1 - AUC_{ia} \cdot D_{iv} / AUC_{iv} \cdot D_{ia}$$

$$t_i = MRT_{ia} - MRT_{iv}$$

ここで D は投与量、 ia および iv はそれぞれ動注、静注を示す。

〔結果〕 静注群の MRT は 17.1 5.5 分、動注群では 22.2 3.1 分となり、初回通過時における平均通過時間 t_i は 5.1 分と大きな値であり ACNU の移行性の良さを示している。また、抽出率は 0.408 となり静注に比べ頸動注された ACNU の組織移行は約 41% 増加していた。

〔結論〕 ACNU 動注療法の効果はこれまで報告してきたが、今回の解析法によりさらにその有効性が証明された。また、本解析法は標的臓器における薬物濃度推移を予測する上で有効な方法と思われる。

10) 脳組織内における各種抗癌剤の薬理動態

神戸掖済会病院 脳神経外科

黄 祖源, 田口 薫

大阪大学 脳神経外科

有田 憲生, 生塩 之敬

早川 徹, 山田 和雄

永谷 雅昭, 家本 修一

最上平八郎

〔目的〕 脳腫瘍化学療法において、血中投与後の抗癌剤分布に関しては従来多くの知見がえられている。しかし、局所における血管透過後の組織浸透性に関しては理論的予測は行なわれてきたが、実験的事実は少ない。そこで抗癌剤の脳組織内薬理動態について以下の検討を行なった。〔方法〕 体重 200 gr の正常 SD

系ラットを用い、0.1 ml に溶解した ^{14}C -ACNU (MW 309, log P 0.92) $1 \mu\text{Ci}$, ^{14}C -5-FU (MW 130, log P 0.95) $1 \mu\text{Ci}$ または ^3H -methotrexate (MW 454, log P 1.85) $10 \mu\text{Ci}$ を経皮的に大槽内に投与した。5 分より 3 時間後にラットを屠殺し、厚さ 20μ の脳切片より autoradiography を作成した。Densitometer を用い、局所抗癌剤濃度 (C_T) の経時的变化を、投与 5 分後の脳表面濃度 (C_0) に対する濃度比 (C_T/C_0) として評価した。〔結果〕 ACNU では、脳表における局所抗癌剤濃度半減期 ($T_{1/2}$) は 10 分と短かった。ACNU はその後脳組織内からの消失が早く、投与 30 分後での C_T/C_0 はどのような部位でもすでに 20% 以下に低下していた。3 時間後では深さ 1 mm 以上では C_T/C_0 は 2% 以下にすぎず、深部への浸透性は弱いことが示された。5-FU では $T_{1/2}$ は 21 分で、投与 5 分後深さ 1 mm での C_T/C_0 はすでに 48% に達していた。投与 3 時間後では脳表で C_T/C_0 は 10%, 深さ 2 mm で 6% まで減少し、diffusional transport は早い組織からの消失も比較的早いことが示された。Methotrexate では $T_{1/2}$ 40 分と長く、投与 5 分後深さ 1 mm での C_T/C_0 は 20% であったが、30 分では 28% に上昇した。投与 3 時間では脳表で 13%, 深さ 2 mm で 10% と比較的均一な分布を示し、深部への到達性は強いが、diffusional transport の速度および血中への消失とも遅いことが認められた。〔結論〕 MW および log P の異なる 3 種の抗癌剤について、脳組織内薬理動態の特性を明らかにすることができた。今後脳腫瘍化学療法上重要な知見となると思われる。

11) Liposome の膜組成変化による抗腫瘍増強効果

京都大学 脳神経外科

西原 毅, 山下 純宏

徳力 康彦, 宮武 伸一

奥村 禎三, 岩崎 孝一

同 病院薬剤部

奥村 勝彦, 堀 了平

悪性脳腫瘍に対する補助療法として liposome を用いた化学療法について検討してきたが、liposome の膜組成を変えることで、大きさ、種類、膜電荷を変化させ、in vitro での抗腫瘍効果の増強を試みた。

liposome は直径約 100 nm の multilamellar vesicle (MLV) と直径約 300 nm の large unilamellar vesicle

(LUV) の2種類を用いた。膜組成は phosphatidylcholine (PC), phosphatidylethanolamine (PE), phosphatidylserine (PS) 及び cholesterol を適当な割合で混合し、膜電荷が positive, negative, neutral となる様にした。これら liposome を用い、adriamycin (ADM), cisplatin (CDDP), ACNU を含有させ、glioma cell line, T1-A, T1-B に対する感受性テストを colony forming assay にて検討した。

その結果、free の薬剤に比して liposome の方が効果的であったのは ADM の場合、12時間以上作用させた群で、また CDDP の場合は30分処理群であった。さらに薬剤感受性の低い cell line での効果が強かった。これは CDDP の透過性が悪く、liposome により透過性が増強されたためと考えられる。また LUV を用いた場合、さらに薬剤の膜透過性の増強が期待できるが、ADM の場合、PE を加えた positive charge のもの、CDDP の場合は PS を加えた negative charge のものが効果的であった。また ACNU は liposome より free で作用させた方が効果的であった。これらより、薬剤の種類により liposome に含有した際、殺細胞効果の増強の程度に差があり、薬剤につき liposome の膜組成、種類を変える必要があると考えられる。つまり ADM の場合は、膜組成を陽性荷電とし、MLV にて除放性を期待するのが有効で、CDDP の場合は陰性荷電で fusion 等により膜透過性の増強が有効と考えられる。また ACNU は水溶性とした際、分解が速いため liposome に含有するより free のまま投与する方が効果的と考えられる。

12) 女性ホルモン誘発ラット・プロラクチノーマに対するプロモクリプチンの細胞抑制作用 ——プロラクチン分泌動態の形態計測による解析——

関西労災病院 脳神経外科

齊藤 洋一, 奥 謙

大阪大学 脳神経外科

森 信太郎, 有田 憲生

生塩 之敬, 早川 徹

最上平太郎

大阪医大 第二病理

森 浩志

目的：私達はすでにヒト・プロラクチノーマに対する

プロモクリプチン (CB) の細胞抑制作用の詳細を報告し、CB 2週間服用にて分泌顆粒の開口分泌が4倍にも増加したことを述べた。その細胞抑制作用を動物実験にて再検討するために、女性ホルモンにて誘発したラットプロラクチノーマを用い形態計測して解析した。方法：生後4週齢のSDラットの皮下に20mgの20% Estradiol-3-benzoate ペレットを包埋し、10週後よりCB (2mg/日皮下注) を1日、3日あるいは14日投与した。プロラクチン (PRL) の測定にはNIADDKのRIAキットを用いた。組織の一部はホルマリン固定しHE染色、PAP法によるPRL染色を行い、一部はS-collidine 緩衝グルタルアルデヒド固定し、オスミウム酸後固定の後、エポン包埋した。電顕による組織計測は、各腫瘍のエポンブロックにより4ブロックを選び、ポイントカウント法で計測した。結果：エストロゲン10週投与により血清PRL値は平均1520 ng/mlと高値になったが、CB 3日、14日投与により投与前値の10%以下となった。腫瘍内PRL含量はCB 3日、14日投与により減少した。PAP法によるPRL染色では90%以上の細胞が陽性であった。電顕観察はprotein A Gold法によりPRL細胞を同定し、PRL細胞のみにおいて組織計測した。CBの3日、14日投与により腫瘍細胞は縮小したが、核の大きさはCB投与にもかかわらず変化しなかった。腫瘍細胞内の分泌顆粒はCB投与とともに数は増加するが、体積は変化せず、各々の分泌顆粒は縮小した。開口分泌像は有意な減少は観察されず、CB 3日投与により、かえって有意な増加を示した。考察：今回の結果では従来よりいわれているような開口分泌の減少は観察されなかった。血清PRLのCBによる著明な低下は、CB投与によってPRL分泌細胞の顆粒の組成に変化が生じ、分泌顆粒のPRL含量が低下しているためではないかと推測された。

13) Glioma 患者の OK-432 による免疫維持療法

関西医科大学 脳神経外科

河本 圭司, 藤原 浩章

川上 勝弘, 沼 義博

三木 一仁, 坂井 信幸

河村 悌夫, 松村 浩

グリオーマの治療において、我々は手術に加え、放射線化学免疫療法を施行しており、更に、緩解期には

免疫療法 (OK-432) を積極的に継続している。しかし維持療法としての免疫療法の投与方法など十分検討されておらず、我々はT細胞サブセットを指標にグリオーマ免疫療法による長期間の維持療法を行っているので報告する。

方法：対照治療群30例，集学的治療後の免疫維持療法群37例 (astrocytoma glioblastoma 24例) で2年生存率を比較した。T細胞サブセットは、FITC 標識 Leu-3_a (ヘルパーT, T_h) Leu-2_a (サプレッサーT, T_s)、Leu-7 (NK細胞) を用いて、flow cytometry (FACS III) により陽性率を測定した。OK-432 は 1~6 KE/2~4週間投与し、T_h/T_s 比を指標として増減し、再発まで継続した。

結果：対照群とくらべ集学的治療と免疫維持療法群は有意に生存期間の延長をみた。放射線治療のみでは T_h/T_s 比低下、NK細胞の増加をみたが、免疫維持療法で改善傾向を示した。長期生存例では T_h/T_s 比は正常範囲に保持されているが、再発し Performance static が悪化した死亡例では1以下になった。T_h/T_s 比の低下例に対し、OK-432 増量により T_h/T_s 比が改善される例もあるが反応なく悪化して死亡した例もあった。

結語：グリオーマの緩解期維持療法として、免疫療法を長期継続し、この際 T_h/T_s 比を指標として増減する方法は臨床的に有用と考えられる。

14) Medulloblastoma 患児に対する allogeneic LAK 細胞を用いた養子免疫療法

大阪大学 脳神経外科

清水 恵司，岡本 裕
宮尾 泰慶，山田 正信
田村 和義，生塩 之敬
早川 徹，最上平太郎

第22回の本研究において、recombinant interleukin-2 (rIL-2) 誘導 lymphokine-activated killer (LAK) 細胞を用いた adoptive immunotherapy の有効症例についてすでに報告した。今回、髄膜播種を呈した medulloblastoma の患児に、母親のリンパ球から誘導した LAK 細胞を投与し有効な結果が得られたので報告する。

患者は6歳の男児で、昭和60年3月頃より嘔吐、頭痛、歩行障害が出現し、同4月に、他院にて後頭蓋窩

開頭下に腫瘍部分切除術を受けた。術後、腫瘍の髄膜内播種を認め、ひき続き放射線療法と化学療法を受けるとも重篤な骨髄抑制をきたしたため治療を中断した。昭和61年1月治療継続のため当科に転入院した。入院時、右小脳症状を呈し、末梢白血球数も 1900/m³ であった。当院で残存腫瘍の亜全摘を行った後も腫瘍の髄液内播種が認められ、骨髄抑制が重篤なため LAK 療法が考慮された。骨髄抑制のため、患児から大量にリンパ球を採取することは不可能なので、組織適合試験、リンパ球混合培養試験 (MLR) で組織適合性を検討し、母親のリンパ球より誘導した LAK 細胞を治療に具した。母親のリンパ球由来の LAK 細胞総計 7×10⁶ 個を、2カ月間に27回に分け、25単位の rIL-2 とともに髄腔内に投与した。投与開始1カ月半後には、髄液細胞診にて悪性腫瘍細胞が消失し、臨床症状の改善も認められた。また LAK 細胞投与中は、38°C 前後の発熱以外特に副作用はみられなかった。現在治療後5カ月を経過しているが、髄液細胞診で悪性細胞を認めず、かつ神経症状もなく元気に小学校生活を過ごしている。

このように、骨髄抑制をきたしたために従来の治療法が続けられなくなった腫瘍髄膜播種患児に対しても、組織適合性が比較的良い allogeneic な LAK 細胞を用いれば、有効かつ安全に adoptive immunotherapy が行える可能性が示唆された。

15) 転移性脳腫瘍に対する HuIFN-β 局所投与の3剖検別

神戸市立西市民病院 脳神経外科

河上 靖登，近間 正典
島村 裕，千原 卓也

岡山大学 第二病理

堤 啓

我々は13例の転移性脳腫瘍患者に対し、開頭術による腫瘍摘出後に生じた腔内に、Ommaya's reservoir を挿入し、ヒト線維芽球インターフェロン (Hu IFN-β) を局所投与した。経過は臨床症状と CT スキャンにて観察し、再発が疑われた場合に全頭照射を行った。13例中4例は原発巣より頭蓋外転移を起こし、その後に弧立性頭蓋内転移が発見された症例で、4例共術後比較的早期に頭部手術部位に再発を認め、IFN 局所投与の効果はなかった。残る9例は頭蓋内に1カ所あるいは2ヶ所転移巣を有していた症例で、現在2例は生存

中で7例はすでに死亡している。これら7例の内3例は、IFN 局所投与中あるいは直後に原発巣の為に死亡した為、IFN 局所投与の効果は判定出来なかった。この他1例は術中、腫瘍腔と脳室が交通し、術後 leptomeningeal carcinomatosis を合併してしまった。残り3例は全例原発巣は肺癌で (adenocarcinoma 1例, squamous cell carcinoma 2例) 外科的適応はないと判断され化学療法を施行している。IFN 局所投与後全頭照射を行った症例が2例、施行しなかった症例が1例であるが手術部の脳剖検による病理的所見は3例共通していた。中心部は壊死巣があり、所々に microcyst を有し、周辺の白質には gliosis を伴った浮腫が認められ、灰白質には軽度の gliosis だけであった。2例には手術部に腫瘍細胞はなく、他の1例も手術痕部にわずかな腫瘍細胞が認められただけであった。しかし3例の内1例には遠隔部に小さな metastatic focus が発見され、他の1例では大、小脳 cortex に無数の micrometastatic foci があった。これらは原発巣を外科的摘出していない為に新たに原発巣より転移したものと考えられた。

以上より少くともこれら3症例では、転移巣に対する手術摘出、IFN 局所投与及び全頭照射 (2例) は効果があったと思われるが、IFN 局所投与以外の転移には効果なく、原発巣に対する根治的治療がより一層重要であると考えられた。

16) 抗 BrdU 抗体によるグリオーマ悪性度の評価

大阪大学 脳神経外科

吉峰 俊樹, 生塩 之敬
早川 徹, 有田 憲生
最上平太郎

市立豊中病院 脳神経外科

丸野 元彦

市立伊丹病院 脳神経外科

藤本 康裕

大阪厚生年金病院 脳神経外科

尾藤 昭二

〔目的〕グリオーマの悪性度は現在のところ病理組織学的所見により判断されているが、腫瘍生物学の見地からすれば悪性度は腫瘍細胞の増殖能、浸潤能、遠隔転移能などに密接に関連すると考えられる。今回私どもは腫瘍増殖能を評価するため thymidine の analog

である bromodeoxyuridine (BrdU) を marker として DNA 合成期細胞の多寡を検討した。〔方法〕グリオーマの疑われた患者18例に術中 10mg/kg の BrdU を静脈内投与し、1—3時間後に摘出した組織につき抗 BrdU 抗体をもちいた ABC 法を行った。背景細胞100個あたりの BrdU 標識核数を求めた BrdU 標識率 (LI) とした。〔結果〕Astrocytoma grade II (7例), grade III (6例) および glioblastoma (5例) の LI はそれぞれ 0.41 ± 0.18 , 2.4 ± 1.1 , 8.1 ± 4.6 であった。〔結論〕グリオーマの組織学的悪性度と LI との間には密接な比例関係が認められたが、同一の組織学的悪性度に分類された腫瘍でも LI には3—4倍の差がみられた。本法の有用性と問題点につき考察を加えた。

17) Astrocytoma 及び malignant astrocytoma におけるレクチン結合部位

京都府立医科大学 脳神経外科

小堀 信秀, 伊林 範裕

吉野 英二, 鈴木 恵三

平川 公義

社会保険神戸中央病院 脳神経外科

上田 聖

細胞における複合糖質、特に細胞膜に分布する複合糖類は、その代謝や細胞間相互作用に非常に重要な役割を果たし、近年、複合糖質に対する検索法の一つとしてレクチンの有用性が注目されている。我々は多彩な形態及び悪性度を示す astrocytoma 及び glioblastoma に注目し、レクチン染色態度の差異について検討した。

対象は benign astrocytoma 5例, malignant astrocytoma 10例, glioblastoma 11例で、UEA, PNA, ConA, RCA, SBA, WGA の6種類のレクチンを用い、ABC法にて光顕的に観察した。コントロールとしてハプテン糖を加えて反応させた切片を作った。

UEA では胞体内に均一に陽性を示し、陽性細胞数は benign astrocytoma より malignant astrocytoma において有意に増加したが、glioblastoma では陰性例から強陽性例まで様々であった。PNA では benign astrocytoma においては細胞膜が強陽性を示した。malignant astrocytoma 及び glioblastoma では胞体内の一部が強染したが、glioblastoma の方が陽性細胞の割合が減少する傾向を示した。ConA では benign 及び

malignant astrocytoma では胞体内に強陽性所見を示したが, glioblastoma では陰性もしくは陽性細胞数は中等度までであった. RCA では benign astrocytoma では一部の細胞の胞体及びほとんどの細胞の細胞膜に陽性所見を認めた. malignant astrocytoma では gemistocytic な細胞の胞体的に陽性所見を認めると同時に, 非常に小さな細胞が強染した. glioblastoma でも多数の小型細胞が陽性を呈した. WGA では benign 及び malignant astrocytoma の細胞膜に陽性所見を呈したが, glioblastoma では陽性所見を呈するものはごくわずかであった.

astrocytoma 及び glioblastoma において, その malignancy によりレクチン染色性が変化した. また, レクチンの種類により陽性となる部位が異なっていた.

18) ヒト下垂体腺腫における S-100 蛋白の免疫組織化学

神戸大学 脳神経外科

白龍 邦雄, 玉木 紀彦
松本 悟

S-100 蛋白は中枢神経系の主に神経膠細胞に陽性であるが, 現在ではそれ以外の細胞, すなわち schwann 細胞, 軟骨細胞, 脂肪細胞, 皮膚の Langerhans 細胞, 筋上皮細胞などにも陽性であることが知られている. 更に下垂体においても S-100 蛋白陽性の細胞が存在することが報告されてきている. しかし下垂体腺腫における S-100 蛋白陽性細胞の存在や分布についてはこれまで余り詳しい報告はない. 今回手術で採取した下垂体腺腫の腫瘍組織及び周辺の下垂体組織における抗 S-100 蛋白の免疫組織化学的染色を行い, S-100 蛋白陽性細胞の分布と, 一部電顕像を検討したので, 報告する.

S-100 蛋白抗体は DAKO 社製の牛 S-100 蛋白抗体を用い, 通常の PAP 法で行った.

周辺下垂体組織では, 前葉の小胞一星細胞, 中葉囊胞群の辺縁細胞及び後葉細胞に S-100 蛋白が陽性であり, これらはすでにヒトやラットの正常下垂体で報告されている通りである.

腫瘍組織87例における S-100 蛋白陽性細胞の分布を検索したが, この細胞は機能性, 非機能性腺腫共に認められ, その出現率は共に約20%である.

この中で2例の非機能性下垂体腺腫(53歳男性と60歳女性)では特に S-100 蛋白陽性細胞が多く含まれ

る. 電顕的にこの細胞は小腔を取り囲み, その中に微絨毛を突出させ, subluminal junctional complex を持つ. 分泌顆粒は認められない.

現在, 非機能性腺腫の更なる分類は病理形態学, 特に微細形態の面から null cell adenoma と oncocytoma に分類されているに過ぎない. 我々はこの中から, 分泌顆粒を持たない, 多くは小胞を形成する能力を持った, いわゆる小胞-星細胞を多く含む下垂体腺腫として, 小胞-星細胞腺腫 folliculo-stellate cell adenoma を区別できる可能性を示唆したい.

19) 頭蓋内悪性リンパ腫の免疫組織学的検討

関西医科大学 脳神経外科

川上 勝弘, 河本 圭司
稲垣 隆介, 松村 浩

関西医科大学 病理

小柳津直樹, 森井 外吉

河内総合病院 脳神経外科

池田 裕, 奥山 輝美

今回7例の悪性リンパ腫について, 従来の GFAP および Gitter 染色に加え, LCA ならびに免疫 globulin の light chain に対して免疫染色を行ない, 予後との相関をみたので報告する.

対象と方法: 6例の原発性頭蓋内リンパ腫(5例が前頭ないし側頭, 1例が大脳鎌原発)と頭蓋骨部1例, を対象とした. 全例手術により全摘ないし部分摘出し術後4例で放射線療法を行なった. LCA ならびに light chain の免疫染色はパラフィン包埋切片に対して ABC 法に基づき行なった.

結果: 光顕所見では全例 Gitter 染色陽性で, LSG 分類は, 1例が diffuse mixed type, 3例が diffuse medium sized type, 3例が diffuse large type と診断した. 免疫染色では GFAP は全例陰性, LCA は全例陽性となった. 免疫 globulin 染色は7例中5例で K ないし λ 陽性となり, B cell 由来と判断した. この内 K 陽性は4例をしめていた. 予後との相関では8年以上の長期生存例があるものの, 短期間の経過のものも示され, light chain のマーカーを有していることが直接予後とは結びつかなかった.

考案: 全身性の悪性リンパ腫では本邦において T cell type が比較的多く化学療法の成績が悪いのに対して, 頭蓋内の悪性リンパ腫では B cell type がほとんどを

しめ Littman らは広範な手術の必要性を否定している。しかしながら、治療に抵抗した T cell type, Burkitt の症例、ステロイドによる消退例などが臨床的に報告され、又病理的にも最近熊西らが免疫 globulin などの細胞表面マーカーを検索し、その heterogeneity を報告しており、頭蓋原発の悪性リンパ腫の診断や治療に際しては、本症の多種多様性に注目しなければならぬものと思われる。

20) Ependymoma における中間径 filament 発現様式の免疫組織化学的検討

市立豊中病院 脳神経外科

丸野 元彦, 金井 信博

大阪大学 脳神経外科

吉峰 俊樹, 生塩 之敬

早川 徹, 最上平太郎

大阪厚生年金病院 脳神経外科

尾藤 昭二

〔目的〕Ependymoma が由来すると考えられる脳室上衣細胞は主たる中間径 filament 構成蛋白が vimentin (Vim) である点で astroprotein (Ap; GFAP) を主体とする astrocyte と異なる。組織学的にも臨床的にも少なからぬ多様性を示すこの腫瘍の性格はいまだ十分に把握されているとはいえない。私どもはこの点をより詳細に検討すべく Vim および Ap (GFAP) を marker とした免疫組織化学的研究を行った。〔方法〕手術により得た ependymoma 6 例につき特異抗体を用いた ABC 法を行った。〔結果〕抗 Ap (GFAP) 抗体に対して線維の多くが陽性を示す例 (2 例), 少数が陰性を示す例 (2 例), 線維および細胞体が陽性を示す例 (1 例), 組織全体が陰性を示す例 (1 例) があり, 抗 Vim 抗体に対しては線維の多くが陽性を示す例 (4 例, うち 1 例は微弱反応), ごく少数が陽性を示す例 (1 例) がみられた。〔結論〕腫瘍細胞の Ap (GFAP) 陽性反応性, 逆に Vim 陰性反応性は正常上衣細胞からの逸脱を示唆するのと考えられ, ependymoma cell の複雑な細胞性格が明かとなった。